FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 22

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ROLLING Charles

né le 17 octobre 1938 à Wasselone (Bas-Rhin)

A propos d'un cas d'agénésie sacro-coccygienne.

Président: Mr R. SACREZ, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 22

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ROLLING Charles

né le 17 octobre 1938 à Wasselone (Bas-Rhin)

A propos d'un cas d'agénésie sacro-coccygienne.

Président: Mr R. SACREZ, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547018_0018

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E S T R A S B O U R G

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques.

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et de Pathologie tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales.
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale.
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2(Maternité)
KEMPF François	Electro-radiologie(Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (suite)

MM.	KREMER Michel	Parasitologie
	LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
	LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
	MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
	MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme	MAYER Simone	Hématologie
MM.	PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
	ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
	ROHMER Albert	Institut de Puériculture
	SACREZ André	Clinique Médicale A
	SCHAFF Georges	Physiologie
	SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
	SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
	SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
	VERGNES René	Physique Biologique
	VINCENDON Guy	Chimie Biologique
	VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
	WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
	WALTER Jean-Pierre	Electro-radiologie
	WARTER Pierre	Electro-radiologie (Clinique Chirurgicale A)
	WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
	WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M.	PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique.

A G R E G E S

MM.	CHAMPY Maxime	Stomatologie
	FRANK Robert	Stomatologie
	KLOTZ Gilbert	O.R.L.
	MEHL Jacques	Médecine Légale.

AGREGES LIBRES

MM.	BEYER Paul	MM.	KUHLMANN Daniel
	FORSTER Emile		KUNTZMANN Jean
	HOLLENDER Louis		MULLER Jean-Nicolas.

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

- SERMENT D'HIPPOCRATE -

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MA MERE

dont la confiance inébranlable et l'immense dévouement ont permis la réalisation de mon voeu le plus cher.

A MON PERE

en hommage filial.

A MARIANNE, MA CHERE EPOUSE

en témoignage de mon affection inaltérable.

A MON FRERE JEAN-MICHEL

A MES BEAUX-PARENTS

A GERARD, MON BEAU-FRERE

ET A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R.SACREZ.

Qui nous a dispensé son enseignement avec bienveillance et compréhension.

En témoignage de notre gratitude et de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.M.LEVY

Il nous a prodigué ses conseils et ses encouragements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.JUIF

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE D.WILLARD

Il nous a toujours accueilli avec sympathie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M.LEVY

Il nous a guidé dans l'élaboration de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A PROPOS D'UN CAS D'AGENESIE SACRO-COCCYGIENNE

I N T R O D U C T I O N

A propos d'un cas d'agénésie sacro-coccygienne, observé dans le Service du Professeur SACREZ, nous nous proposons de faire le point sur ce complexe malformatif. Depuis quelques années, celui-ci est, en effet, l'objet d'un intérêt accru, par certaines interprétations embryologiques qu'il suscite, et surtout par les problèmes étio-pathogéniques qu'il soulève.

Délimitant rapidement la malformation qui nous préoccupe et ses conséquences, nous serons bref dans l'aperçu historique qui posera la question de la fréquence réelle de cette affection.

Un rappel embryologique succinct nous amènera à esquisser la notion de "syndrome de régression caudale". Cette interprétation embryologique récente paraît susceptible à son auteur, B.DUHAMEL, de fournir une explication aux malformations du pôle caudale "de la sirène à l'imperforation anale".

Après avoir exposé tout d'abord les anomalies notées dans notre observation, nous tiendrons compte des cas comparables relevés dans la littérature, pour proposer, dans un but analytique, une classification des lésions, aussi complète qu'il est possible pour l'instant.

Il sera réservé une part importante de ce travail à la discussion étio-pathogénique. Après avoir examiné les données de la tératogénèse

expérimentale, nous aborderons successivement le cas de l'artère ombilicale unique, la question toute récente des intoxications par produits chimiques industriels, la possibilité d'un facteur familial, et enfin, le problème hautement actuel du diabète maternel.

CHAPITRE PREMIER

Les anomalies vertébrales congénitales prédominent aux deux extrémités de la colonne, et, à la réduction numérique des vertèbres cervicales donnant le syndrome d' "homme sans cou" (KLIPPEL-FEIL), correspond la réduction numérique des éléments sacro-coccygiens responsable du syndrome dit d' "homme sans fesses" (FOIX & HILLEMAND).

I - DEFINITION

L'agénésie sacro-coccygienne est une embryopathie probablement peu fréquente, dont l'étiologie reste actuellement mal connue.

On distingue, sous le nom d'agénésies sacro-coccygiennes, d'une part les absences complètes de sacrum et de coccyx au sens strict du terme, en même temps la partie basse de la colonne vertébrale lombaire, et, d'autre part, différentes anomalies partielles.

Le tableau clinique est fonction, en général, de l'extension de la dysmorphie. L'agénésie sacro-coccygienne engendre localement des troubles de la statique et du développement du bassin, et, d'autre part, une amyotrophie très particulière des fesses et des mollets, ainsi que des troubles vésico-urétraux et ano-rectaux.

Rarement isolée, l'agénésie sacro-coccygienne s'accompagne souvent de malformations plus ou moins sévères et diffuses. L'association fréquente de malformations des voies urinaires et du rectum permet de poser le problème d'un retentissement loco-régional de l'agent pathogène.

La coexistence, chez l'enfant, d'une amyotrophie des membres inférieurs, uni- ou bilatérale, et de troubles sphinctériens, doit faire évoquer le diagnostic d'agénésie sacro-coccygienne.

II - HISTORIQUE

La première description connue est due à HOHL, en 1852, et WERTHEIM publie, en 1857, la première observation d'agénésie sacro-coccygienne complète chez une nouveau-née.

La première constatation radiologique remonte à 1912 (SOLOVIJ).

Plusieurs publications sur le sujet paraissent de manière très sporadique, jusqu'aux premières études d'ensemble, qui datent de 1924, avec les travaux de FOIX & HILLEMAND sur la "dystrophie cruro-vésico-fessière par agénésie sacro-coccygienne", classant les malformations en quatre types selon le degré d'atteinte du segment caudal.

Cependant, ROCHER & ROUDIL (1931) ne relèvent que cinq cas dans la littérature mondiale. Avec FORD, en 1946, ce chiffre ne s'élève encore qu'à 20.

Le nombre d'observations publiées s'élève alors rapidement : FREEDMAN (1950) ne cite encore que 45 cas mondiaux. MONTINA & TRABUCCHI (1959) revoient la littérature sur l'agénésie sacro-coccygienne,

enregistrent 63 cas, et y joignent 10 observations personnelles. La même année, BLUMEL et ses collaborateurs publient 50 cas, dont 8 personnels et 42 relevés aux USA par enquête dans les cliniques orthopédiques, et attirent l'attention sur le rôle possible d'un diabète de la mère.

Cette même année 1959 est également marquée par DUHAMEL, qui fait intervenir la notion de "régression caudale".

Depuis cette date, l'intérêt pour l'agénésie sacro-coccygienne ne s'est plus relâché. En 1962, BLUMEL et coll. publient huit cas nouveaux. STEPHENS, en 1963, peut se référer à 26 cas personnels observés en 15 ans au Royal Childrens Hospital de Melbourne. Si RUSNAK & DRISCOLL ne parlent, en 1965, que de 133 cas publiés dans la littérature mondiale, CHAPTAL et coll., la même année, colligent 149 observations d'agénésie sacro-coccygienne, et ce chiffre ne cesse de croître rapidement d'année en année.

Nous-mêmes avons été en mesure de retrouver plus de 160 cas dans la littérature. Ainsi donc, l'agénésie sacro-coccygienne semble être une affection bien moins exceptionnelle qu'il n'était classique de le dire.

III - CONSIDERATIONS EMBRYOLOGIQUES

1) Le somite :
formation, différenciation et évolution

A la fin de la troisième semaine, le mésoblaste para-axial, qui initialement forme une bande longitudinale de tissu dense de chaque côté neural, se segmente en massifs de cellules épithélioïdes : les

somites. La première paire de somites se développe immédiatement en arrière de l'extrémité céphalique de la chorde dorsale. Puis, les suivants naissent en direction crânio-caudale jusqu'à la fin de la cinquième semaine, date à laquelle sont présentes 44 paires de somites, dont 5 lombaires, 5 sacrés, et 8 à 10 coccygiens. Le premier somite occipital et les 5 à 7 derniers coccygiens disparaissent ultérieurement.

A la fin de la quatrième semaine, le somite se différencie en plusieurs éléments. Les cellules situées dans le quadrant médio-ventral (sclérotome) forment le mésenchyme. Les cellules mésenchymateuses donneront, entre autres, des chondroblastes entrant dans la constitution du cartilage ou des ostéoblastes concourant à la formation des os.

Lorsque les cellules du sclérotome se sont clivées du somite et ont migré vers la ligne médiane, la portion restante du somite est dénommée dermomyotome. Les cellules de la partie médiale du dermomyotome prolifèrent pour donner les mycblastes constituant le myotome qui fournira la musculature du segment métamérique correspondant. Les cellules de la partie latérale du somite, qui constituent le dermotome, formeront le derme et le tissu cellulaire sous-cutané.

Au cours de la quatrième semaine du développement de l'embryon, les cellules du sclérotome migrent en dedans, vers la chorde dorsale, qui se trouve ainsi progressivement enclose au centre d'une colonne dense, longitudinale, de mésenchyme. Cette colonne conserve la trace de son origine segmentaire, car les massifs du sclérotome sont séparées par des espaces moins denses contenant les artères inter-segmentaires.

2) Morphogenèse de la région caudale de l'embryon

Il est possible d'admettre que la morphogenèse de l'extrémité caudale s'effectue en trois stades distincts (DUHAMEL) :

- la mise en place du mésoblaste au pourtour de la membrane cloacale avec formation du périnée primaire et séparation de la membrane du pli inférieur de l'embryon (fin troisième semaine, quatrième semaine) ;

- le développement de l'appendice caudal, qui atteint sa longueur maxima vers la sixième semaine ;

- le cloisonnement du cloaque et la formation du périnée secondaire, qui est contemporaine de la régression de l'appendice caudal, à la fin du deuxième mois.

Selon DUHAMEL, il serait concevable que le mésenchyme somitique caudal contribue, au moment de la régression de l'appendice caudal, à fournir le matériel nécessaire à l'organisation du périnée. On pourrait alors envisager deux mécanismes susceptibles d'occasionner des anomalies :

- soit une simple exagération du processus de régression de l'appendice caudal,

- soit un avortement du bourgeon caudal (comme dans les expériences de destruction directe).

Ce qui précède permet à DUHAMEL de proposer une interprétation embryologique des malformations anorectales, qui "représentent les différentes possibilités d'un même défaut de l'organisation du périnée, conséquence d'un processus de régression caudale : ce dernier est plus ou moins excessif, entraînant une mésenchymation plus ou moins exagérée".

3) Le "syndrome de régression caudale"

Une des principales raisons de l'intérêt suscité par l'agénésie sacro-coccygienne est son intégration, par DUHAMEL, dans ce "syndrome de

régression caudale", que son élève, SOYMIE, a tenté de définir, dans sa forme complète, par :

- une anomalie de la partie terminale de l'intestin,
- des malformations de l'appareil urinaire et spécialement des reins,
- des anomalies du tractus génital (alors que les gonades sont normales),
- des malformations des membres inférieurs, et enfin,
- des malformations du rachis, au premier rang desquelles prend place l'agénésie sacro-coccygienne.

Sur sa série de 220 malformations ano-rectales profondes, publiée en 1966, DUHAMEL relève : 28 agénésies sacro-coccygiennes ("preuve même de la régression caudale"), 28 épistasis (dont 10 associées à une agénésie sacro-coccygienne), 27 dysmorphoses vertébrales (dont 3 associées à une agénésie du sacrum). Les autres malformations associées sont, en premier lieu, celles qui entrent dans le cadre du "syndrome de régression caudale" : 61 malformations uro-génitales, 21 malformations des membres inférieurs. De plus, il a été observé 3 sirènes vraies. 34 enfants, seulement, présentaient une ou plusieurs malformations n'appartenant pas au syndrome.

TONDURY (1944) considère que l'importance en profondeur des lésions de la région caudale est proportionnelle à l'importance en hauteur de l'agénésie du rachis terminal. Pour cet auteur, la malformation entraîne un défaut cunéiforme plus ou moins étendu de l'extrémité caudale : le défaut peut être uniquement dorsal (agénésie sacro-coccygienne limitée), il peut être dorso-ventral (intéressant le cloaque, puis les canaux mésonéphritiques, le terme ultime de cette catégorie étant l'anchipodie), il peut enfin déborder latéralement sur les ébauches des membres, occasionnant la symélie.

DUHAMEL s'appuie également sur les observations de DUNN et de GRUNEBERG en génétique expérimentale, ainsi que sur les résultats expérimentaux de ROUX et MARTINET, de P.ANCEL et de WOLFF.

Pour DUHAMEL, "de l'imperforation anale à la sirène", il existe une chaîne continue de malformations. Chez les sirènes, en effet, les malformations des organes pelviens sont infiniment plus importantes que la soudure des membres ; la symélie n'est que le résultat de l'avortement du bourgeon caudal qui sépare les ébauches des membres. Ce serait donc une erreur de ranger la symélie parmi les malformations des membres.

Dans la vue synthétique, et surtout explicative, proposée par DUHAMEL, embrassant toutes les variétés malformatives du pôle caudal de l'embryon, la "sirène anchipode" représente la forme de passage entre les sirènes vraies et la régression caudale. Les membres inférieurs sont non seulement séparés, mais se trouvent fort éloignés : abduction et rotation externe très marquées, la plante des pieds en avant. Ce qu'on peut considérer comme résultant de l'arrêt d'un mouvement morphogénétique, s'accompagne de raideurs articulaires et de myodystrophies, qui permettent de la considérer comme la forme majeure d'une arthrogrypose des membres inférieurs. Il existerait enfin toute une série de formes de plus en plus dégradées, dans lesquelles des manifestations plus discrètes de l'arthrogrypose (au minimum pieds bots tératologiques) s'associent à des manifestations variées de la régression caudale (au minimum une imperforation anale).

4) Appréciations critiques

Dans un travail publié début 1967, SCHÖNENBERG rappelle que les notions avancées par DUHAMEL ne sont pas nouvelles, puisqu'elles correspon-

dent, en gros, aux idées exprimées par WEIGERT en 1886 ; ce dernier, de même que FELLER et STERNBERG (1931), et GRUBER (1937), rattache déjà les aplasies du segment inférieur de la colonne vertébrale aux sirènes. SCHÖNENBERG rejette le terme "régression" qui implique une régression de constituants existant préalablement. Il trouve "inadmissible de simplifier à l'excès en jetant les différents types de malformations des extrémités inférieures dans le panier commun des malformations sirénoïdes", et laisse entendre qu'il trouve préférable de se limiter encore à l'étude et à la classification des observations anciennes et à venir, avant de se lancer dans les vastes théories spéculatives, insuffisamment étayées selon lui. Cependant, il est à signaler que cet auteur n'a eu connaissance que des brèves publications de DUHAMEL en 1959, 1960 et 1961, et ne cite pas, dans sa bibliographie, l'ouvrage paru fin 1966, dont un chapitre traite longuement de la "régression caudale".

Il faut reconnaître que l'embryologie de la région caudale est relativement mal connue. D'autre part, la notion récente de "régression caudale" ne rallie pas, actuellement, tous les suffrages. Il est possible également de s'en tenir, avec CHAPTAL, à des vues peut-être moins controversées, en avançant que : "L'agénésie sacro-coccygienne représente un syndrome malformatif portant sur les derniers somites et la moelle correspondante. Cette malformation doit se produire très tôt au cours de la vie embryonnaire, avant que les somites ou protovertèbres soient au complet. Le trouble initial porterait sur le développement de la chorde dorsale ; un agent pathogène altèrerait la segmentation des masses latérales mésoblastiques, inhibant ainsi la formation des protovertèbres. On ne peut donc pas, actuellement, savoir si les lésions nerveuses sont dépendantes de l'altération des segmentations osseuses ou en sont concomitantes. La fréquence de l'association de malformations multiples serait en faveur d'un facteur tératogène non spécifique".

CHAPITRE II

A - OBSERVATION

L'enfant Gérard W. est né le 13 octobre 1956, à l'issue d'une grossesse bien supportée, chez une femme de 36 ans.

L'accouchement, à terme, de ce bébé de 2.030 gr., n'est marqué par aucun incident.

La maman signale cependant avoir subi un traitement, institué en début de grossesse, en raison du "retard de règles" ; elle semble mettre les anomalies relevées chez son enfant sur le compte de ce traitement. Dans ses antécédents, on retrouve une fausse-couche en 1951. De tempérament anxieux, elle trouve que son abdomen, au cours de la grossesse, "n'était pas comme lors des précédentes".

Gérard est, en effet, le troisième enfant de parents en bonne santé. Ses deux frères, âgés respectivement de 3 et 4 ans au moment de sa naissance, sont normaux ; leur poids de naissance : 3.000 gr. pour le premier, 3.050 gr. pour le deuxième.

Des anomalies morphologiques manifestes, ceinture pelvienne étroite avec membres inférieurs hypotrophiques en extension complète, entraînent son admission immédiate en milieu hospitalier. Ce premier séjour dure 16 mois.

Les investigations radiologiques décèlent l'absence du sacrum et des deux dernières vertèbres lombaires. Le transit lipiodolé intra-rachidien subit un arrêt entre L 1 et L 2.

L'incontinence sphinctérienne est complète, aussi bien pour les urines que pour les fèces.

Le nourrisson manifeste des troubles de la déglutition, dès les premières semaines, lorsqu'on procède à l'épaississement des aliments par la farine. Le transit baryté montre un estomac distendu, hyperkinétique. Le développement pondéral est lent : le poids de naissance est doublé à un an, et l'enfant ne pèse encore que 6.200 gr. à l'âge de 16 mois.

Sur le plan psycho-moteur, le retard est important : à 9 mois, le Q.D. est égal à 37, correspondant à un âge de 3 mois. L'E.E.G. est lent, mais non perturbé.

Vers l'âge de 4 ans, la dysphagie se manifeste même pour les liquides. Elle ne cède bientôt plus au traitement médical, et nécessite, en février 1964, puis en décembre 1966, l'admission du jeune Gérard dans le Service du Professeur Robert SACREZ, à la Clinique de Pédiatrie et Puériculture de Strasbourg.

A l'âge de 10 ans, Gérard mesure 94 cm et pèse 11,3 kg. Le retard staturo-pondéral est très important : moins 4 déviations standard. La

morphologie de l'enfant est très particulière. On est frappé surtout par l'hypotrophie manifeste de la partie sous-ombilicale du corps :

- alors que le diamètre bi-acromial (28 cm) correspond à l'âge chronologique, le diamètre bi-iliaque (16 cm) est celui d'un enfant de 3 ans. L'examen radiologique de la colonne vertébrale basse et du bassin met en évidence l'agénésie totale du sacrum et du coccyx, ainsi que l'absence des 4° et 5° vertèbres lombaires ; L2 et L3 sont morphologiquement anormales ; les ailes iliaques sont rapprochées par leurs bords postérieurs.

- L'aspect des membres inférieurs est celui de l'arthrogrypose, dont les éléments essentiels sont l'atrophie musculaire avec raideurs articulaires, des défauts de rotation et d'angulation des membres, des troubles trophiques.

    - L'amyotrophie, extrême, est globale pour les fesses et les deux membres inférieurs. Le périmètre maximum de la jambe gauche est seulement de 8 cm, contrastant avec celui du bras gauche qui est de 15 cm.

    - Les membres inférieurs sont en position vicieuse, avec articulations enraidies :
        . à droite, rotation externe de la hanche,
                genou en légère flexion fixée,
                pied bot varus équin ;
        . à droite, rotation externe de la hanche,
                genou en extension complète fixée,
                pied en flexion dorsale et rotation externe fixées.

    - Les troubles trophiques cutanés au niveau des membres inférieurs sont très discrets.

- Un ptérygium cutané, repli arciforme reliant les faces internes des deux cuisses et masquant les organes génitaux externes, limite fortement

les mouvements des hanches.

- Les pouls artériels poplité et pédieux sont perçus aux deux membres inférieurs.
- A l'examen neurologique, il n'est pas possible d'obtenir les réflexes ostéo-tendineux, peut-être du fait de la limitation des mouvements articulaires. La sensibilité semble normale, sauf dans la région péri-anale où elle est nettement diminuée.
- L'exploration électromyographique enregistre, aussi bien à droite qu'à gauche : une activité électrique subnormale à la cuisse, un silence complet au niveau de la jambe.

Le compte rendu de cet examen conclut que l'on ne peut affirmer que les troubles soient secondaires à une atteinte nerveuse ; il pourrait s'agir d'un défaut de développement musculaire d'origine métamérique.

- Au niveau des membres inférieurs, les radiographies montrent la luxation des deux hanches avec atrophie des cavités cotyloïdes, la rotation en dehors des diaphyses humérales et des rotules, ainsi que des signes d'ostéoporose diffuse ; notons également un retard notable de l'âge osseux.

Des anomalies sont étagées tout au long du tube digestif :

- La dentition est anormale : une dent unique, occupant la région incisive supérieure, s'accompagne d'une agénésie (vérifiée radiologiquement) des deux incisives centrales permanentes correspondantes ; les incisives latérales supérieures sont en malposition localisée (rotation sur l'axe).
- Le transit baryté met en évidence un rétrécissement du tiers moyen de l'oesophage, avec dilatation du tiers sus-jacent, une hernie hiatale

avec relfux important.

- On découvre un dolicho-mégacôlon au lavement baryté, mais aucune malformation anorectale organique n'est mise en évidence.

- L'enfant ne présente pas d'incontinence sphinctérienne anale, mais une constipation opiniâtre. Nous n'avons pas la certitude que la structure histologique du sphincter anal soit normale. Par ailleurs, il pourrait y avoir une insuffisance de la musculature abdominale.

L'incontinence urinaire est permanente, et l'urine s'écoule goutte-à-goutte d'une vessie vide. L'urographie intra-veineuse ne décèle, en effet, pas de résidu vésical ; elle ne montre aucune malformation au niveau de l'appareil urinaire. L'examen des urines, biochimique et cytologique, est normal, ne révélant pas de signes d'infection.

Les organes génitaux externes, masqués par le ptérygium, sont d'apparence normale. Les testicules sont ectopiques, de la taille d'un petit pois.

Le coeur et les poumons sont normaux à l'auscultation, ainsi que sur les radiographies thoraciques. On note, sur ces dernières, une scoliose dorsale sinistro-convexe. Le tracé E.C.G. est celui d'un coeur horizontal.

L'examen de l'appareil spléno-ganglionnaire est sans particularités.

Le périmètre crânien n'est que de 47 cm, et le développement intellectuel de l'enfant n'est guère satisfaisant. L'EEG est cependant normal.

Les constantes sanguines sont dans les limites de la normale.

Le caryotype est sans anomalies.

Les dermatoglyphes sont normales.

B - ETUDE ET CLASSIFICATION DES LESIONS

Nous référant aux éléments de plus de 160 observations d'agénésie sacro-coccygienne retrouvées dans la littérature, il est possible d'établir une classification des lésions et de leurs manifestations cliniques. Cette analyse doit nous permettre de situer, et parfois d'expliquer les anomalies notées dans notre observation.

I - La malformation sacro-coccygienne

Sans revenir sur les considérations de FOIX et HILLEMAND (1924), ROCHER et ROUDIL (1931), DIEULAFE (1933) et STERNBERG (1938), nous pouvons répartir les malformations sacro-coccygiennes en trois groupes bien

individualisés par les auteurs français :

1) Les agénésies sacro-coccygiennes totales

dans lesquelles sacrum et coccyx manquent complètement, sont les moins fréquentes. Notre cas est à ranger dans ce groupe.

Les ailes iliaques se trouvent rapprochées, plus ou moins au contact l'une de l'autre, la cavité pelvienne prenant ainsi un aspect étranglé en sablier.

Un certain nombre de manifestations cliniques relèvent directement de l'anomalie osseuse : aplatissement et plissement des fesses de part et d'autre d'une raie interfessière raccourcie, perte de la convexité postérieure normale de la région sacrée, absence de sacrum et de coccyx au toucher rectal, disproportion marquée entre le diamètre bi-acromial normal et l'étroitesse de la ceinture pelvienne.

2) Les agénésies sacro-coccygiennes subtotales

sont caractérisées par l'absence de coccyx ainsi que d'une ou plusieurs vertèbres sacrées distales. Chez FOIX et HILLEMAND, ces formes sont responsables de la "dystrophie cruro-vésico-fessière".

3) Les agénésies sacro-coccygiennes partielles

dans lesquelles n'existe qu'une hémiatrophie sacrée, soit d'une seule vertèbre, soit de plusieurs. Notons au passage que les malformations limitées au coccyx seul, de découverte fortuite, n'ont pas de traduction clinique.

II - Anomalies vertébrales associées.

Chez le petit malade de notre observation, nous avons relevé l'absence des trois dernières vertèbres lombaires. Les altérations dysmorphiques de la colonne lombaire sont, en effet, très fréquentes, surtout dans les formes totales ou subtotales d'agénésie sacro-coccygienne. Elles portent le plus souvent sur L5, mais peuvent être étagées sur toute la hauteur de la colonne vertébrale.

L' "épistasis" (GADOW, 1933) associe un sacrum de quatre segments à six vertèbres lombaires. Ceci est retrouvé sur 5 % des colonnes vertébrales dans la race blanche par KEITH (1903), et paraît normal chez des primates précocement orthogrades.

STEPHENS estime qu'il serait sage d'exclure l'épistasis de notre discussion sur l'agénésie sacro-coccygienne. Un tel sacrum raccourci serait à classer plutôt parmi les variations anatomiques que parmi les malformations.

DUHAMEL, quant à lui, pense que l' "épistasis vraie" (26° vertèbre lombaire surnuméraire, alors que les autres segments du rachis comportent un nombre normal de vertèbres) est à distinguer des anomalies numériques compensées (variations transitionnelles en sens crânial ou caudal), et ne peut s'expliquer que par la notion de "régression caudale". Il est possible, pour DUHAMEL, de penser que la régression de l'appendice caudal, ramenant le rachis à une longueur constante pour l'espèce, intéressera un ou deux segments supplémentaires en cas d'épistasis vraie.

Les anomalies de courbure de la colonne vertébrale (telle la scoliose du petit Gérard) sont courantes et semblent d'origine statique.

III - Conséquences neurologiques de l'agénésie sacro-coccygienne

Les manifestations cliniques traduisant l'atteinte neurologique sont représentées essentiellement par les troubles sphinctériens et les anomalies paralytiques des membres inférieurs.

La gravité des troubles est en relation avec l'extension de la malformation sacrée, sans lui être cependant rigoureusement proportionnelle.

1) Anomalies des membres inférieurs

Elles peuvent être unilatérales dans les formes partielles, ou bilatérales dans les formes subtotales et totales.

L'amyotrophie est le fait dominant, portant sur les muscles fessiers, la loge postérieure de la cuisse, les loges postérieure et antéro-externe de la jambe, les muscles du pied. La loge antérieure de la cuisse est épargnée dans bon nombre de cas. Cette topographie spéciale pourrait s'expliquer par l'innervation : la loge postérieure de la cuisse, le mollet et les muscles du pied sont innervés par les racines sacrées ; la loge antérieure de la cuisse l'est par les racines lombaires. L'abolition du réflexe achilléen, avec conservation du rotulien confirmerait cette explication.

L'exploration électromyographique des muscles de la jambe révèle une pauvreté des tracés, en faveur de l'atteinte neurogène périphérique, et une inégalité des altérations, expliquant la présence habituelle de difformités paralytiques du pied et de luxations de hanche.

Cependant, "cet examen ne permet pas d'affirmer qu'il s'agit d'une atteinte nerveuse ; il s'agit peut-être d'un défaut de développement musculaire d'origine métamétrique" (Clinique Neurologique, Strasbourg, Dr C.ISCH).

Tous les degrés d'atteinte motrice se voient, de la gêne simple à la marche jusqu'à la paralysie interdisant la station debout, comme c'est le cas de notre petit malade.

Les troubles sensitifs sont habituellement discrets, et sont rarement parallèles aux troubles moteurs, aussi bien dans la distribution que dans l'intensité.

Les troubles trophiques cutanés manquent dans la plupart des cas. Ils sont, en effet, discrets chez Gérard.

Les constatations nécropsiques tendent à confirmer les explications proposées ici. STEPHENS publie, en 1963, les résultats de 6 dissections d'agénésie sacro-coccygienne : 4 dissections confirment l'absence des racines nerveuses correspondant au déficit vertébral ; 2 autres ont mis en évidence des nerfs sacrés en l'absence des segments vertébraux correspondants. Ceci explique certaines déviations survenant par rapport au modèle neurologique établi au seul vu des lésions osseuses vertébrales. En effet, à l'autopsie des malformations sacrées, les altérations portent sur la distribution des racines nerveuses périphériques, plutôt que sur le système nerveux central médullaire.

Les dissections de SINCLAIR (1941) démontrent que les voies sensitives afférentes sont généralement assez bien préservées, cependant que les voies efférentes sont altérées ou absentes.

2) Anomalies vésico-urétrales

Les problèmes urologiques sont au tout premier plan, dans l'agénésie sacro-coccygienne.

Enurésie primaire ou incontinence d'urines sont constantes, même dans les formes mineures.

La commande harmonieuse de l'évacuation vésicale est liée à l'activité de trois centres : encéphalique, médullaire, et autonome. Vessie et sphincters striés sont ainsi sous la dépendance des centres sacrés S2, S3, S4, par où passent les contingents para-sympathique et cérébro-spinal sensitivo-moteur. Les signes neurologiques extériorisent une déconnection de la vessie et de l'urètre, la motricité de la vessie étant réduite à l'action des plexus intra-muraux devenus autonomes.

Il paraît légitime de rattacher ces perturbations non à une atteinte des nerfs, mais à une lésion des centres sacrés (CHAPTAL).

L'association d'une anesthésie périnéale à une telle vessie neurogène est de règle dans la plupart des lésions congénitales de la moelle. Dans l'agénésie sacro-coccygienne, comme dans d'autres lésions purement sacrées, la sensibilité périnéale est souvent normale et ne permet pas de conclure à l'état de la fonction vésicale.

Le dysfonctionnement vésical se répercute en amont, engendrant atonie et dilatation ascendante des uretères, avec reflux vésical et parfois même dilatation des bassinets. L'infection survient régulièrement sur cette stase urinaire et représente une cause de décès importante.

Le type de trouble vésical varie d'un cas à l'autre, et semble sans relation directe avec le degré de la malformation osseuse.

Rappelons que, dans le cas décrit dans notre observation, l'urine part goutte-à-goutte d'une vessie vide, ce qui évite heureusement toute souffrance du haut appareil urinaire, et diminue les risques d'infection.

L'urographie est l'examen capital. Tout en décelant d'éventuelles malformations urinaires associées, elle permet :

- d'apprécier un éventuel retard de la sécrétion,
- de rechercher un retentissement de la stase et de l'infection sur les voies urinaires hautes,
- de réaliser une cystographie à la recherche de trabéculations ou de diverticules,
- de faire parfois une urétrographie mictionnelle (en vérité difficile à réaliser),
- de constater surtout la présence d'un résidu post-mictionnel.

3) Anomalies du sphincter anal

En dehors des malformations proprement dites de la région ano-rectale, il existe des troubles fonctionnels du sphincter anal.

La paralysie avec anesthésie du sphincter anal n'est pas constante, présente uniquement dans les formes les plus graves. Le dysfonctionnement du sphincter anal paraît généralement un élément de deuxième plan, alors que cliniquement le problème urinaire est souvent l'élément capital du pronostic. L'embarras intestinal tend plutôt vers l'amélioration ou l'adaptation. Il y a tantôt incontinence sphinctérienne, tantôt absence d'évacuation spontanée.

Rappelons que l'innervation du sphincter anal dépend de S3 et S4. Le mécanisme des troubles relève d'une altération comparable à celle

de l'anomalie vésico-urétrale (CHAPTAL). L'intensité des troubles n'est nullement proportionnelle au degré d'agénésie sacrée.

L'anomalie du sphincter anal a cependant son importance, car elle est peut-être responsable de certains décès post-opératoires par troubles de l'exonération, survenus après intervention pour imperforation anale, chez des enfants porteurs d'agénésies sacro-coccygiennes méconnues (DUHAMEL, 1959).

IV - Malformations associées

Les malformations sacro-coccygiennes sont rarement isolées. RUSSEL évalue la fréquence des malformations viscérales associées à environ 35 % des cas d'agénésie sacro-coccygienne publiés jusqu'en 1963 ; la plupart des autres auteurs citent des chiffres bien plus élevés. Elles atteignent principalement les éléments du périnée, mais il est aussi des anomalies à distance.

1) Les malformations du haut appareil urinaire

sont fréquentes, de types divers : bifidité urétérale, sténose urétérale, et, surtout, une anomalie grave, sur laquelle insistent plusieurs auteurs : l'agénésie rénale unilatérale, qui peut rester méconnue si on ne la recherche pas.

Ce sont des facteurs d'aggravation considérables, leur association à l'état neurologique vésico-urétral favorisant les infections urinaires.

Elles contribuent à rendre indispensable l'urographie intraveineuse.

2) Les atteintes génitales

La portion du tractus génital la plus souvent touchée est l'utérus (VINCENT). L'hypospadias ou la cryptorchidie sont fréquents également.

Les gonades, d'origine haute, sont habituellement intactes (DUHAMEL).

On peut cependant trouver des anomalies des organes génitaux externes.

La rareté des troubles génitaux d'ordre neurologique est attribuée, par LERI et LINOSSIER (1925), à l'innervation lombaire des organes génitaux.

3) L'appareil digestif terminal

Les malformations ano-rectales, dans l'agénésie sacro-coccygienne, suscitent un intérêt accru depuis quelques années.

En 1957, la coexistence d'une malformation anale et d'une agénésie partielle du sacrum semble encore fortuite à PARIS et CHRISTIAENS, leurs recherches bibliographiques ne leur ayant pas permis de retrouver de cas comparables au leur.

Cependant, la même année, WILLIAMS et NIXON situent le problème des anomalies de la colonne vertébrale basse par rapport à l'association ou non à une malformation ano-rectale. Il faut noter que cette association

était déjà constatée par FREEDMAN (1950) chez 15 des 45 cas d'agénésie sacro-coccygienne colligés. PARKKULAINEN (1957) trouve 7 malformations du sacrum sur 54 cas d'imperforation anale ou rectale. Rappelons que DUHAMEL, en 1959, partant d'une série de 178 enfants traités pour malformations ano-rectales, relève 20 agénésies sacro-coccygiennes parmi ceux-ci. Nous avons vu la place des malformations ano-rectales dans la notion de "syndrome de régression caudale" de B.DUHAMEL (1966).

Actuellement, la fréquence très élevée de l'association n'est plus discutée. PASSARGE, en 1966, se référant à 149 observations d'agénésie sacro-coccygienne, constate 49 fois une imperforation anale et 10 fois un rétrécissement ano-rectal ayant entraîné l'apparition d'un mégacôlon secondaire.

Dans notre observation, l'enfant ne présente pas d'anomalie organique de l'appareil digestif terminal, mais la structure histologique normale du sphincter anal n'est pas démontrée.

DUHAMEL rappelle, en effet, qu'une sténose anale est parfois simplement représentée par une modification de la structure du canal anal, dont le sphincter lisse est remplacé par du muscle strié et du tissu fibreux. Il est donc utile de pratiquer des sphincterotomies-biopsies dans tout mégacôlon du mégarectum apparemment idiopathique.

En conclusion ; il est indispensable de vérifier l'état de la colonne sacro-coccygienne devant toute anomalie ano-rectale.

4) Anomalies à distance

En dehors des malformations loco-régionales, réno-urologiques et ano-rectales, on est très souvent en présence d'anomalies à distance, dont la liste serait fort longue.

Dans notre observation, Gérard présentait des anomalies de la dentition, mais également un rétrécissement du 1/3 inférieur de l'oesophage, responsable de la dysphagie, ainsi qu'une hernie hiatale.

PROCHIANTZ (1957) note la fréquente association de l'atrésie de l'oesophage avec des malformations de l'appareil digestif terminal et des lésions réno-urétérales.

ELEFANT (1960) insiste sur la nécessité de rechercher des anomalies de la colonne vertébrale devant toute atrésie de l'oesophage.

KUCERA, en 1967, essaye de délimiter un nouveau syndrome comportant une agénésie sacro-coccygienne, une agénésie rénale, et une atrésie de l'oesophage. Il publie trois cas de ce type. Dans ces trois cas, les mères ont été en contact avec des produits chimiques différents au cours de la grossesse.

CHAPITRE III

TERATOGENESE EXPERIMENTALE

Chez l'animal, la perte de la portion caudale de la colonne vertébrale n'est pas exceptionnelle, et l'absence de croupion chez les oiseaux est un état comparable à l'agénésie sacro-coccygienne chez l'homme. Elle était déjà connue de HIGHMORE (1651) et survient toujours encore spontanément dans les populations de volailles.

On a utilisé des moyens fort variés pour provoquer expérimentalement cette anomalie.

I - Agents physiques appliqués à l'embryon

LANDAUER et BAUMANN, en 1943, produisent expérimentalement l'absence de croupion chez le poussin par agitation mécanique des oeufs de poule.

Des variations de température, auxquelles HERTWIG (1896) soumet des embryons de grenouille, entraînent l'apparition de spina bifida.

BALDWIN (1915) provoque artificiellement le spina bifida chez les grenouilles, par action de rayons X sur les oeufs.

Mais ce sont les expériences de E.WOLFF qui retiendront surtout notre attention. C'est en 1936, à Strasbourg, qu'il procède à la

destruction, par irradiations localisées, du territoire axial de la région caudale de l'embryon de poulet, entre les ébauches des membres pelviens, à un stade très précoce du développement, entre les 30° et 40° heures d'incubation. A la suite de ce traitement, il note non seulement la disparition du croupion, du cloaque et de la partie terminale du rachis, mais encore le rapprochement des ébauches des membres postérieurs. C'est ainsi que WOLFF obtient, par son procédé, 9 embryons sirènes et 19 sirénoïdes. Il faut remarquer que les malformations sont d'autant moins graves que la colonne vertébrale se prolonge plus loin en arrière.

II - Action de substances chimiques sur l'embryon

Les travaux de P.ANCEL (1951), aboutissent à des résultats analogues à ceux de WOLFF (avec qui il collaborait, dans leur laboratoire de la Faculté de Strasbourg). Ici l'agent est chimique : un antimitotique, la colchicine, est introduit dans l'oeuf, déposé sur le bourgeon caudal de l'embryon de poulet. Sur 163 expériences, il obtient 135 embryons vivants, dont 13 sirènes. Au minimum se trouve réalisée une simple atrophie de la région cloacale.

LANDAUER, en 1945, injectant de l'insuline dans des oeufs en incubation, provoque, chez l'embryon de poulet, toutes les variétés malformatives allant de l'absence de croupion à l'embryon normal.

DURAISWAMI, en 1950 et 52, réalise l'induction de malformations squelettiques chez des embryons de poulet en développement, par l'injection d'insuline dans le jaune d'oeuf à différents moments de l'incubation. Par de soigneuses études radiologiques des anomalies obtenues, il démontre que le type de malformation est en relation directe avec le moment de l'injection, ainsi qu'avec la quantité d'insuline utilisée. Il

trouve, en effet, que les anomalies vertébrales surviennent le plus souvent après injections d'insuline pratiquées durant les deux premiers jours de l'incubation, cependant que d'autres difformités squelettiques proviennent d'injections plus tardives. Il indique que la portion la plus touchée est celle qui se trouve dans le stade le plus actif de développement ou de différenciation. DURAISWAMI pense que l'hypoglycémie provoquée par ces injections entraîne des modifications dans le métabolisme des cartilages à un moment critique de leur développement. Des études ultérieures montrent que les effets insuliniques peuvent être prévenus en injectant en même temps, dans l'oeuf, de la riboflavine et de la nicotinamide.

SEVASTIKOGLOV (1962) et SEMB (1964), étudient également la pathogenèse des malformations squelettiques induites par l'insuline chez des embryons de poulet, avec des résultats comparables à ceux de DURAISWAMI.

III - Méthodes indirectes :
induction de malformations dans la progéniture
par traitement approprié de la femelle fécondée

LICHTENSTEIN, GUEST et WARKANY (1951) signalent des malformations osseuses dans des portées de rates albinos auxquelles il a administré de la protamine-zinc-insuline au cours de la gestation.

RUNNER, en 1959, provoque des malformations squelettiques foetales comparables chez des souris, en affamant la femelle gravide et en lui administrant de l'insuline, de l'iodacétate et de l'acide méthylfolique. Son étude suggère que ce pourrait être le métabolisme hydrocarboné qui serait sélectivement déterminant pour la différenciation du mésenchyme précartilagineux.

ZILVA et collaborateurs, en 1921, signalent des porcs dépourvus de membres postérieurs, produits par des truies soumises à un régime carencé en vitamine A.

WARKANY & coll. (1943) produisent des malformations squelettiques congénitales par une alimentation carencée de la rate gravide. Ces malformations trouveraient leur origine dans le stade précartilagineux ou cartilagineux du développement des structures affectées. Les défauts d'ossification seraient donc secondaires, causés par le développement défectueux des précurseurs des os.

KALTER et WARKANY, en 1960, avec de très hautes doses de vitamine A chez la souris, obtiennent de très nombreuses malformations, dont certaines nous intéressent ici. Après traitement aux 8°-9° jours après fécondation, ils notent, en effet, des anomalies de la queue : coudée ou en zig-zag (27 %), courte (22 %), absente (3 %). Ils signalent, dans leurs expériences, qui comprennent des traitements entre les 8° et 12° jours, un grand nombre d'anomalies de l'appareil urinaire ou du tube digestif terminal : fistules recto-vésicales, atrésie anale, agénésie rénale, rein croisé ectopique, fusion rénale médiane, anomalies de l'uretère, notamment hydro-uretère.

COLHAN (1953), au cours de ses expériences avec la vitamine A chez la souris, a l'occasion d'observer une sirène.

ROUX et MARTINET, reprenant en 1962 les expériences de COLHAN ainsi que de KALTER et WARKANY, réalisent, chez la souris, toute une série d'expériences par hypervitaminose A. Leurs résultats méritent de retenir notre attention. A côté d'anomalies de la partie postérieure de la colonne vertébrale (aplasie de la queue), ils relèvent une coïncidence fréquente (50 %) d'anomalies de la moelle épinière, de l'appareil uro-

génital, ainsi que de la terminaison du tube digestif. "Ceci montre que ces anomalies ne portent pas isolément sur un organe, mais sur des ébauches régionales. Dans certaines expériences par rayons X (WOLFF) ou par la colchicine (ANCEL), cette limitation des malformations s'explique facilement, puisque, dans les deux cas, l'agent tératogène a été administré localement. Il n'en est pas de même dans les expériences par hypervitaminose A, où cet agent a dû diffuser à tout l'embryon et aurait pu agir partout. L'explication de la limitation régionale de son action ne peut se trouver que dans la chronologie, le stade embryonnaire où se produit la tératogenèse ayant, comme toujours, une importance capitale. Bien que, théoriquement, les traitements aient été faits aux mêmes dates, les résultats montrent qu'en fait, l'action tératogène a été précoce dans certaines portées, plus tardive dans d'autres. Dans les premières, on observe des malformations de l'extrémité céphalique, alors que, dans les secondes, on observe essentiellement des malformations de l'extrémité postérieure du corps. A l'origine de ces malformations postérieures, il y aurait donc, avant tout, une question de stade. De plus, il faut noter que, dans ces anomalies, les dérivés des trois feuillets ont été atteints puisqu'on retrouve des anomalies ectoblastiques (névraxe), entoblastiques (tube digestif et sinus uro-génital), mésoblastiques (squelette , reins). Mais toutes sont limitées à la région caudale de l'embryon. Il est à remarquer que ces aplasies ou dysplasies sont d'un type assez particulier. Comme d'ailleurs, en clinique humaine, ce sont essentiellement les organes dorsaux qui sont affectés. Parmi les viscères, les anomalies du rectum prédominent : son aplasie est constante. On ne constate pas d'ouverture des dérivés du sinus uro-génital dans le tube digestif intact, mais l'inverse, c'est-à-dire l'ouverture du tube digestif dans les dérivés sinusiens ; les organes plus antérieurs, comme l'urètre , le tubercule génital, sont respectés. Les malformations sont donc localisées avant tout à la région dorsale, c'est-à-dire à la région médiane de l'ébauche embryonnaire".

IV - Génétique expérimentale

En 1940, DUNN et ses collaborateurs publient un article assez remarqué sur une mutation, chez la souris, affectant la colonne vertébrale et le système uro-génital. Ils en étudient la transmission héréditaire chez une race de souris très particulière "à queue courte", dont on connaît le génotype de façon très précise. Ils signalent, chez plusieurs souches, des aplasies plus ou moins complexes de l'extrémité postérieure du corps, comportant même des malformations des membres jusqu'au type sirénoïde. Chez l'animal hétérozygote pour le gène Sd (présent une seule fois), la région est fréquemment raccourcie, avec, occasionnellement, scoliose ou lordose ; soit l'un, soit les deux reins sont absents ou anormalement petits. Les souris homozygotes pour ce caractère (gène Sd présent deux fois) meurent 24 heures après la naissance ; chez ces bêtes, on observe toujours une séparation imparfaite du sinus uro-génital et de l'intestin postérieur, une imperforation anale, une absence de vessie ou d'urètre. Toutes ces malformations se trouvent, en outre, associées à des anomalies du squelette axial et, par suite, de la queue et de la partie terminale de la moelle, la colonne vertébrale se terminant dans la région lombaire. DUNN a également la surprise, au cours de ses expériences, de voir naître une série de 5 sirènes (d'autant plus que la symélie spontanée est inconnue chez la souris, comme chez le poulet d'ailleurs). Notons, cependant, que ces sujets d'expériences sont des animaux très dégénérés par de nombreux croisements consanguins successifs, et que l'atrophie de la queue, qui les caractérise, ne peut que les prédisposer à la régression de cette région.

Un syndrome analogue, dans lequel l'absence de rein serait moins fréquente, se retrouve chez des souris homozygotes pour le gène UR associé au facteur T. C'est à ce type de complexe que GRUNEBERG (cité par

ROUX et MARTINET) donne le nom bien significatif de "uro-rectal-caudal-syndrome".

CHAPITRE IV

ELEMENTS ETIO-PATHOGENIQUES CLINIQUES

L'étio-pathogénie de l'agénésie reste obscure. Parmi les nombreuses causes envisagées, de l'âge avancé de la mère aux radiations ionisantes, notre étude se limite à l'examen de quatre facteurs possibles :

- le cas de l'artère ombilicale unique,
- le rôle éventuel d'intoxications par produits chimiques industriels,
- le facteur familial,
- l'agénésie sacro-coccygienne chez les enfants de mères diabétiques.

I - L'artère ombilicale unique

Ce caractère est connu de longue date chez les sirènes. Cependant, la plupart des auteurs rejettent, actuellement, l'idée de WEIGERT (1886) d'une anomalie des vaisseaux ombilicaux qui serait le facteur primaire à l'origine d'autres malformations. Ces anomalies ombilicales seraient associées, mais non pas une cause (BAUER). On ne pourrait donc se baser (contrairement à l'opinion de GRUBER) sur le seul nombre de vaisseaux ombilicaux pour rattacher une dysplasie caudale au groupe des malformations sirénoïdes. SCHÖNENBERG réclame une révision de nos conceptions sur les conséquences de l'aplasie d'une artère ombilicale : CIPPARONE, examinant 20 placentas à une artère, ne trouve aucune malformation de type sirénoïde chez ces enfants.

Il faut cependant noter que DEHALLEUX et coll. relèvent, entre autres, parmi leurs 6 cas d'artère ombilicale unique, une atrésie oesophagienne et un enfant porteur d'une imperforation anale avec fistule périanale, né de mère gravement diabétique.

II - Intoxication par produits chimiques industriels

Cette question est toute récente: KUCERA et LENZ se réfèrent aux résultats d'enquêtes, effectuées en Tchécoslovaquie, portant sur 921.513 nouveau-nés à la recherche de malformations, et publient, en 1967, cinq cas d'agénésie de la colonne vertébrale basse.

Dans trois de ces cinq cas, l'agénésie sacro-coccygienne est associée à une atrésie de l'oesophage et à une aplasie rénale.

Dans tous les trois cas, les mères ont été en contact avec différents produits chimiques durant la grossesse :

- dans le cas 1, la mère (30 ans, ouvrière), a manipulé, durant toute la grossesse, de l'acétone et du trichloréthane.

- La mère (20 ans) du deuxième enfant a travaillé, durant toute la grossesse, dans une grande fabrique de chaussures, où elle était occupée à la cuisson prolongée des cuirs dans un produit chimique non connu.

- La troisième (23 ans) a inhalé, au cours des premiers mois de la grossesse, des vapeurs d'ammoniaque provenant d'une installation de réfrigération déficiente.

Ces trois cas, tellement ressemblants, laissent supposer, selon l'auteur, un mécanisme pathogénique commun.

KUCERA et LENZ croient voir une analogie avec un cas rapporté par SCHNEEGANS, en 1961 : agénésie sacro-coccygienne chez un enfant dont la mère a subi une trentaine de piqûres d'abeilles, au cours du troisième mois de grossesse, avec subcoma fébrile.

III - Le facteur familial

Les travaux de DUNN (1925), LANDAUER (1933), DUNN et LANDAUER (1934), DUNN et GLUECKSOHN-SCHOENHEIMER (1940), laissent supposer qu'un processus héréditaire, analogue à celui qu'ils observent en génétique expérimentale, puisse agir dans certains cas humains.

Parmi les observations d'agénésie sacro-coccygienne publiées, celle de POUZET (1938), semble être la seule à relever cette malformation chez l'enfant et chez son père.

Un facteur familial peut avoir joué dans le deuxième cas de ZELIGS (1940) : l'enfant présente un méningocèle, ses cinq frères et soeurs sont indemnes, mais le frère du père et la soeur de la mère ont chacun un enfant avec pieds bots congénitaux.

BLUMEL et ses collaborateurs procèdent à des investigations systématiques auprès des membres des familles de leurs 50 cas d'agénésie sacro-coccygienne (1959). Chez 22 % des patients, on retrouve quelque anomalie chez les collatéraux et les ascendants ; elles sont mineures, ou apparemment sans relation avec les malformations relevées chez les patients. Les examens radiologiques, pratiqués sur les membres des familles

considérées, montrent invariablement une colonne vertébrale et un bassin entièrement normaux.

Cependant, parmi leurs huit cas nouveaux publiés en 1962, BLUMEL et coll. en signalent un avec spina bifida occulta chez la mère, et d'autres anomalies (non précisées) chez les collatéraux et les ascendants.

GRASSIN, dans sa thèse (1962), rapporte une forme familiale d'agénésie sacro-coccygienne réellement démonstrative :

> Les troubles sphinctériens, chez cet enfant, apparaissent après un temps de latence, à l'âge de 3 ans. Des infections urinaires répétées entraînent l'hospitalisation qui mène à la découverte d'une agénésie sacro-coccygienne partielle.
> L'enquête familiale retrouve :
> - un frère, 21 ans, énurésie nocturne jusqu'à 7-8 ans ;
> - un frère, 20 ans, énurésie nocturne jusqu'à 8 ans ;
> - une soeur, 14 ans et demi, agénésie sacro-coccygienne, spina bifida avec tumeur, troubles sphinctériens, atrophie des muscles fessiers et des muscles des membres inférieurs, pieds talus, thorax très évasé ;
> - un frère mort-né, forme majeure de spina-bifida, atrophie des membres inférieurs ;
> - une soeur, 10 ans, spina-bifida avec tumeur, paraplégie, pieds bots, incontinence sphinctérienne complète ;
> - le père, 40 ans, atrophie des muscles fessiers, mais pas de troubles sphinctériens ;
> - une nièce du père (fille de sa soeur), spina bifida ;
> - un neveu du père (fils de son frère), présenterait un raccourcissement net d'un membre inférieur ;

- le grand'père paternel aurait également présenté un thorax évasé et un raccourcissement net d'un membre inférieur.

LEBOUCHARD, qui rapporte également cette observation, considère que l'existence de formes familiales d'agénésie sacro-coccygienne est certaine.

BLUMEL se demande si certains génotypes ne seraient pas touchés plus fréquemment que d'autres par des agents tératogènes agissant au cours de la période initiale de la grossesse. Il pense que certains cas d'agénésie sacro-coccygienne sont même dus entièrement à l'hérédité, et refuse de spéculer sur le mécanisme, "qu'il s'agisse de mutations récurrentes, ou encore de la combinaison par hasard de gènes récessifs ou de leurs modificateurs". En attendant, une bonne façon d'approcher ce problème reste, pour BLUMEL, de radiographier systématiquement colonnes vertébrales et bassins des membres de la famille.

IV - Le rôle du diabète maternel

a) L' "embryopathie diabétique"

WHITE 1949, REID 1956 et DRISCOLL 1960, ont mis en évidence l'augmentation, longtemps discutée, du pourcentage de malformations chez les enfants de mères diabétiques.

Pour WILLI (1965), les malformations cardiaques prédominent, et PEDERSEN soupçonne, en outre, une prédisposition aux malformations graves des membres.

La fréquence totale des malformations congénitales majeures semble être trois fois plus élevée chez les enfants de mères diabétiques

que dans la population générale. La fréquence des malformations multiples, voire incompatibles avec la vie, est environ six fois plus élevée que dans la population générale (PEDERSEN, TYGSTRUP et PEDERSEN, 1964).

Cependant, la notion d' "embryopathie diabétique" (MAYER, 1964) incite à mettre toute malformation chez un enfant de mère diabétique sur le compte de ce diabète. S'il est vrai que la fréquence totale des malformations semble trois fois plus élevée que dans la population générale, ce chiffre permet également de conclure que, chez les enfants de mères diabétiques, une malformation sur trois est sans relation avec ce diabète (KUCERA, LENZ et MAIER, 1965).

c) L'agénésie sacro-coccygienne chez les enfants de mères diabétiques

BLUMEL et coll., dans une série de 50 cas d'agénésie sacro-coccygienne, ont trouvé 7 cas dont la mère était diabétique.

Depuis, plusieurs articles (celui de LENZ 1964, et, en 1965, les publications de PASSARGE, KUCERA, LENZ, RUSNAK, STERN, MAC CRACKEN, KALITZKI) ont paru sur les malformations des extrémités inférieures et de la colonne vertébrale basse, chez des enfants de mères diabétiques.

L'agénésie sacro-coccygienne est rare, et ne survient que chez une fraction des enfants de mères diabétiques (1 % d'après les estimations de PASSARGE ; 1 °/°° d'après KUCERA et LENZ). Cependant, si l'on additionne les chiffres de BLUMEL à ceux de RUSSEL et AITKEN, on trouve 10 enfants de mères diabétiques parmi 72 cas d'agénésie sacro-coccygienne (environ 16 %).

c) Le "syndrome d'hypoplasie caudale"

A partir de trois observations personnelles et de 28 autres, KUCERA, LENZ et MAIER ont essayé, en 1965, d'isoler un syndrome malformatif squelettique spécifique chez des enfants de mères diabétiques, caractérisé par une agénésie sacro-coccygienne et/ou des malformations des membres inférieurs (le plus souvent hypoplasie des fémurs). Ils ont également proposé de ranger ce tableau clinique dans le cadre du "syndrome de régression caudale" de B.DUHAMEL.

SCHÖNENBERG (1967) reconnaît que les 7 cas de BLUMEL et les trois de RUSNAK se laissent aisément ranger dans le syndrome d'hypoplasie caudale. Par contre, cette appartenance lui paraît discutable pour un grand nombre de cas de KUCERA, LENZ et MAIER. SCHÖNENBERG estime qu'il n'y a pas encore de raisons suffisantes pour ranger les malformations des os longs dans ce syndrome (quoique l'agénésie sacro-coccygienne et l'hypoplasie fémorale puissent, chacune de son côté, être en relation avec un diabète maternel).

Il s'agit, en effet, pour cet auteur, d'éviter qu'une notion comme l' "hypoplasie caudale" ne se trouve dégradée en une espèce de "fourre-tout" pour les types de malformations les plus divers.

Il attend de disposer de statistiques plus importantes, avant de s'aventurer à considérer la dysplasie caudale comme une affection spécifique pour les enfants de mères diabétiques.

d) Mécanisme pathogénique

Si les relations entre diabète maternel et malformations caudales de l'enfant ne sont pas encore bien nettes du point de vue statistique, la

question du mécanisme pathogénique l'est bien moins encore.

Quoi qu'il en soit, ce qui précède permettrait de conclure à la réalité d'une relation entre agénésie sacro-coccygienne et diabète maternel.

Cependant, la complexité du problème pathogénique reste grande, la grossesse venant, en quelque sorte, compliquer l'état diabétique et inversement.

D'autre part, la relation entre agénésie sacro-coccygienne et diabète pourrait s'expliquer par la thérapeutique de ce dernier. Nous avons, en effet, rapporté les expériences de LANDAUER (1945), DURAISWAMI (1950 et 1952), SEVASTIKOGLOV (1962) et SEMB (1964) : l'injection d'insuline, dans l'oeuf en incubation, provoque l'absence de croupion chez l'oiseau. RUNNER (1954) injecte l'insuline à des souris gravides, obtenant, nous l'avons vu, des malformations osseuses dans leurs portées.

Cependant que l'hypoglycémie serait ainsi à même de jouer un rôle important dans l'induction de certaines malformations expérimentales chez l'animal, telles que l'aplasie des vertèbres caudales, ceci n'est pas démontré aussi clairement chez l'homme.

PEDERSEN estime que les réactions à l'insuline et l'hypoglycémie, au cours du premier trimestre de la grossesse, ne sont pas des causes fréquentes de malformations.

La cause serait peut-être à chercher dans les atteintes vasculaires, si fréquentes dans le diabète, mais survenant également chez des non-diabétiques. PEDERSEN note que la fréquence, aussi bien que la gravité des malformations, sont augmentées de façon significative chez

les enfants de mères diabétiques avec complications vasculaires tardives. Cette augmentation est proportionnelle à la gravité des lésions vasculaires maternelles.

Le rôle du stade prédiabétique, dans l'étiologie de l'agénésie sacro-coccygienne, est encore plus obscur que celui du diabète franc.

MAC CRACKEN décrit, en 1965, un enfant avec absence unilatérale du fémur, et dont la mère, apparemment en bonne santé, au moment de l'accouchement, développe un diabète six ans plus tard. Cette observation pourrait avoir été une coïncidence, puisque ni le diabète, ni cette malformation ne sont rares.

Pourtant, la même année, KALITZKI observe une mère faisant une hyperglycémie rebelle au traitement, et mourant ainsi de son diabète un an après avoir donné le jour à un enfant privé de coccyx, de sacrum, et de cinquième lombaire. Etait-elle encore prédiabétique, ou déjà diabétique, au moment de la grossesse ? En tout cas, l'insulinothérapie ne peut être incriminé dans ce cas particulier.

CHAPITRE V

P R O N O S T I C

La découverte radiologique fortuite de formes très limitées d'agénésies sacro-coccygiennes est possible. Notons ici le cas, publié par KRATOCHVIL, d'une femme de 54 ans, venue pour troubles dysuriques, chez qui il a la surprise de découvrir une agénésie sacro-coccygienne subtotale jusque là méconnue.

Dans les formes graves, étendues, associées à de nombreuses malformations, le pronostic fonctionnel et vital est, par contre, mauvais, "d'autant plus que les anomalies osseuses sont au-dessus de toute thérapeutique" (LEBOUCHARD).

Les degrés les plus extrêmes sont souvent incompatibles avec la vie, et se retrouvent dans les rapports nécropsiques de mort-nés.

En ce qui concerne les anomalies des membres inférieurs dans l'agénésie sacro-coccygienne, STEPHENS, s'appuyant sur les examens neurologiques de contrôle de 18 patients survivants, âgés de 3 mois à 19 ans, constate qu'aucune amélioration nette ne survient spontanément avec le temps. "Le pronostic, pour ces patients, est celui des paraplégiques" (RUSSEL).

Les auteurs sont unanimes à souligner que les problèmes urologiques sont l'élément capital du pronostic, dans l'agénésie sacro-coccygienne. La stase et l'infection, surtout dans les cas avec malforma-

tions urinaires surajoutées, représentent une cause de décès importante.

Le dysfonctionnement du sphincter anal, par contre, est un élément de deuxième ordre : il tend plutôt vers l'amélioration ou l'adaptation.

CHAPITRE VI

T R A I T E M E N T

Le remplacement complexe du sacrum est, bien entendu, impraticable (ELEFANT).

Les tentatives de reconstruction orthopédique des extrémités inférieures, par SINCLAIR et ses collaborateurs, en 1941, n'ont pas rencontré de succès chez ces patients. RUSSEL publie, en 1963, deux cas d'agénésie sacro-coccygienne qu'il a équipés de "prothèses canadiennes de luxation de hanche", bilatéralement, après amputation des membres inférieurs atrophiés ; ces patients sont entraînés comme des paraplégiques et RUSSEL estime avoir enregistré quelque succès dans leur réadaptation.

KRATOCHVIL signale les succès enregistrés avec les médications toniques de la musculature lisse (prostigmine, entérotonine), dans le traitement des troubles dysuriques. Les risques d'un retentissement sur les voies hautes et d'infections urinaires à répétition sont considérables. "Il convient donc d'apprendre à ces malades à uriner à heures fixes et à vider leur vessie par pression abdominale basse" (LEBOUCHARD). La nécessité de traiter sur-le-champ la plus minime infection urinaire impose une surveillance régulière des urines, biochimique et cytologique, ainsi qu'un contrôle fréquent des constantes sanguines.

Nous avons vu la fréquence des malformations ano-rectales associées, qui sont justiciables d'un traitement chirurgical. Rappelons

que l'agénésie sacro-coccygienne méconnue peut être responsable de certains mauvais résultats du traitement de la malformation ano-rectale, et entraîner même des décès post-opératoires par troubles de l'exonération (DUHAMEL).

C O N C L U S I O N S

Dans ce travail, nous avons étudié un cas d'agénésie sacro-coccygienne. Nous avons pu tenir compte de plus de 160 cas retrouvés dans la littérature en essayant de délimiter la malformation et ses conséquences.

L'intérêt actuel pour ce complexe malformatif est dû, en partie, à la notion récente de "régression caudale", interprétation embryologique originale, mais qui ne convainc pas tous les auteurs.

L'étio-pathogénie de l'agénésie sacro-coccygienne est encore inconnue. Le facteur familial d'une part, le diabète de la mère d'autre part, semblent jouer un rôle dans certains cas.

L'étude approfondie de la morphogenèse normale et pathologique de la région caudale de l'embryon, l'analyse d'observations de plus en plus nombreuses, le recoupement avec les études de tératogenèse expérimentale, pourront permettre peut-être de mieux connaître les mécanismes

étio-pathogéniques d'une affection dont le traitement est décevant et le pronostic réservé.

VU
STRASBOURG, le 23 février 1968

LE PRESIDENT DE THESE
Signé : R.SACREZ.

VU ET APPROUVE
STRASBOURG, le 23 février 1968

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J.CLAVERT.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ADDISON J. : Sacro-coccygeal agenesis. Proc. Roy. Soc. Med. London, 48 (1955), p. 163-164.

ANCEL P. : Réalisation de la symélie chez l'embryon de poule par des injections localisées de colchicine. C.R. Soc. Biol., 145 (1951), p. 1742-1744.

BALDWIN W.M. : The action of ultra-violet rays upon the frog's egg. Anat. Rec., 9 (1915), p. 365-381.

BAUER O. : Totale Aplasie der Lendenwirbelsäule bei einem Neugeborenen. Geburtsh. u. Frauenh., 12 (1952), p. 250-256.

BEARN J.G. : The association of sirenomelia with Potter's syndrome. Arch. Dis. Childh., 35 (1960), p. 254-258.

BLUMEL J., EVANS E.B. and EGGERS G.W.N. : Partial and complete agenesis or malformation of the sacrum, with associated anomalies. Etiologic and clinical study with special reference to heredity. A preliminary report. J. Bone and Joint Surg., 41 (1959), p. 497-518.

BLUMEL J., BUTLER M.C., EVANS E.B. and EGGERS G.W.N. : Congenital anomaly of the sacrococcygeal spine. Report of eight cases of absence or malformation. Arch. Surg. (Chicago), 85 (1962), p. 982-993.

CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H., DOSSA D. et FONTVILLE C. : Agénésie du sacrum : quatre observations. Pédiatrie, 20 (1965), p. 793-803.

CHILMAN A. und TUSZEWSKI F. : Agenesis des Lumbo-Sacrococcygealen Wirbelsäulenabschnittes. Kinderärzl., Prax., 33 (1965), p. 11-13.

CIPPARONE J.R. : Absence of one umbilical artery. Analysis of twenty cases in a five year study. Amer. J. Clin. Path., 45 (1966), p. 247-251.

COLHAN S. : Excessive in take of vitamine A as a cause of congenital anomalies in the rat. Science, 117 (1953), p. 535-541.

DASSEL P.M. : Agenesis of the sacrum and coccyx. Amer. J. Roentgenol., 85 (1961), p. 697-700.

DEHALLEUX J.M., MULLER G., L'HUILLIER B., PHILIPPE E., GANDAR R. : Aplasie d'une artère ombilicale. Gyn. Obst. Paris, 65 (1966), p. 223-228.

DIEULAFE R. : Le coccyx, étude ostéologique. Arch. Anat. Histol. Embryol. 16 (1933) . p. 41-91.

DRISCOLL S.G., BENIRSCHKE K. and CURTIS G.W. : Neonatal deaths among infants of diabetic mothers. Amer. J. Dis. Child., 100 (1960), p. 818-835.

DUHAMEL B. : Malformations ano-rectales et anomalies vertébrales. Arch. Fr. Pédiatr., 16 (1959), p. 534-540.

DUHAMEL B. : L'épistasis et sa signification pathologique. Ann. Chir. Infant., 1 (1960), p. 99-106.

DUHAMEL B. : From the mermaid to anal imperforation : the syndrome of caudal regression. Arch. Dis. Child., 36 (1961), p. 152-155.

DUHAMEL B., HAEGEL P. et PAGES R. : Morphogenèse Pathologique ... "des monstruosités aux malformations". 307 pp., Paris, Masson, 1966.

DUNN L.C. : The inheritance of rumplessness in the domestic fowl. J. Hered., 16 (1925), p. 127-134.

DUNN L.C., GLUECKSOHN-SCHOENHEIMER S. and BRYSON V. : A new mutation in the mouse affecting spinal column and urogénital system. J. Hered., 31 (1940), p. 343-348.

DUNN L.C., LANDAUER W. and WALTER J. : The genetics of the rumpless fowl with evidence of a case of changing dominance. J. Genet., 29 (1934), p. 217-243.

DURAISWAMI P.K. : Insulin-induced skeletal abnormalities in developping chickens. Brit. Med. J., 2 (1950), p. 384-390.

DURAISWAMI P.K. : Experimental causation of congenital skeletal defects and it's significance in orthopaedic surgery. J. Bone Joint Surg., 34 (1952), p. 646-698.

DURAISWAMI P.K. : Comparison of congenital defects induced in developing chickens by certain teratogenic agents with those caused by insulin. J. Bone Joint Surg., 37 (1955), p. 277-294.

ELEFANT E., JELINEK J., JIROUT J. und TOSOVSKY V. : Angeborene Fehlbildungen der Wirbelsäule beim Säugling. Ann. Paediat. Basel, 195 (1960), p. 313-336.

FELLER A. und STERNBERG H. : Zur Kenntnis der Fehlbildungen der Wirbelsäule ; III. Über den vollständigen Mangel der unteren Wirbelsäulenabschnitte und seine Bedeutung für die formale Genese der Defektbildungen des hinteren Körperendes. Virchow's Arch. Path. Anat., 280 (1931), p. 649-692.

FELLER A. und STERNBERG H. : Ueber Sirenenbildung. Frankf. Zeitschr. f. Path., 47 (1934), p. 97-99.

FAIERMAN E. : The significance of one umbilical artery. Arch. Dis. Child., 35 (1960), p. 285-288.

FOIX C. et HILLEMAND P. : Dystrophie cruro-vésico-fessière par agénésie sacro-coccygienne. Rev. Neurol., 40 (1924), p. 450-468.

FREEDMAN B. : Congenital absence of the sacrum and coccyx, report of a case and review of the literature. Brit. J. Surg., 37 (1950), p. 299-303.

GADOW H.F. : Evolution of the vertebral column. 253 pp., New York, Cambridge University Press, 1933.

GELLIS S.S. and HSIA D.Y. : The infant of diabetic mother. Amer. J. Dis. Child., 97 (1959), p. 1-41.

GIRARD P.M. : Congenital absence of the sacrum. J. Bone Joint Surg., 17 (1935), p. 1062-1064.

GIROUD A., SALET J. et PERNET-ROBERT J. : L'appendice caudal du nouveau-né. Arch. Fr. Pédiat., 22 (1965), p. 887.

GRAND M.J., EICHENFELD S. and JACOBSON H.G. : Sacral aplasia. Radiology, 74 (1960), p. 611-618.

GRASSIN R. : Contribution à l'étude des agénésies sacro-coccygiennes. Thèse Paris (1962).

GRUBER G.B. : in Die Morphologie der Missbildungen der Menschen und der Tiere, hsg. von SCHWALBE E. u. GRUBER G.B., 322 pp., Iena, Fischer, 1937.

HERTWIG O. : Experimentelle Erzeugung thierischer Missbildungen. Fortschr. f. Gegenbaur., 2 (1896), p. 87-90.

HIGHMORE N. : The history of generation ... 331 pp., London, J.Martin, 1651.

HOHL A.F. : Zur Pathologie des Beckens, 267 pp., Leipzig, Engelmann, 1852.

JURCZOK F. et SCHOLLMEYER R. : Zur Frage des gehäuften Auftretens von Extremitätenmissbildungen bei Neugeborenen. Geburtsh. u. Frauenheilk., 22 (1962), p. 400-421.

KALITZKI M. : Congenital malformations and diabetes. Lancet, 2 (1965), 641-642.

KALTER H. et WARKANY J. : Congenital malformations of the rectum and urogenital systeme induced by maternal hypervitaminosis A in strain of imbred mice. Anat. Rec., 136 (1960), p. 219-224.

KATZ J.F. : Congenital absence of the sacrum and coccyx. J. Bone Joint Surg., 35 (1953), p. 398-402.

KEITH A. : The extent to which the posterior segments of the body have been transmuted and supressed in the evolution of man and allied primates. J. Anat., 37 (1903), p. 18-27.

KRATOCHVIL L. und ZDENKOVIC A. : Kasuistischer Beitrag zur Myelodysplasie mit sakrokokzygealer Agenesie. Zbl. Chir.,81 (1956), p. 2346-2354.

KUCERA J., LENZ W. und MAIER W. : Missbildungen der Beine und der kaudalen Wirbelsäule bei Kindern diabetischer Mütter. Dtsch. Med. Wschr., 90 (1965), p. 901-905.

KUCERA J. und LENZ W. : Caudale Regression mit Oesophagusatresie und Nierenagenesie. Ein Syndrom. Z. Kinderheilk., 98 (1967), p. 326-329.

LANDAUER W. : Rumplessness of chicken embryos produced by the injection of insulin and other chimicals. J. Exp. Zool., 98 (1945), p. 65-77.

LANDAUER W. and BAUMANN L. : Rumplessness of chicken embryos produced by mechanical shaking of eggs prior to incubation. J. Exp. Zool., 93 (1943), p. 51-62.

LANDAUER W. and CLARK E.M. : Teratogenic interaction of insulin and 2-deoxy-D-glucose in chick development. J. Exp. Zool., 151 (1962), p.245-252.

LANGMAN J. : Embryologie Médicale. 344 pp., Paris, Masson, 1965.

LEBOUCHARD R., DENIS J.P., BURRER P. et GRASSIN R. : Les agénésies sacro-coccygiennes. J. Radiol. Elec. Radiol. et Med. Nucl., 44 (1963), p. 373-377.

LENZ W., MAIER W. : Congenital malformations and maternal diabetes. Lancet, 2 (1964), p. 1124-1125.

LERI A. et LINOSSIER A. : Un cas de dystrophie cruro-vésico-fessière par agénésie du sacrum. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 49 (1925), p. 12-17.

LICHTENSTEIN H., GUEST G.M. and WARKANY J. : Abnormalities in offspring of white rats given protamine zinc insulin during pregnancy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 78 (1951), p. 398-402.

MAC CRACKEN J.S. : Absence of foetal femur and maternal diabetes. Lancet, 1 (1965), p. 1274-1275.

MARTIN N. : Existence et incidence de la 6° vertèbre lombaire. Thèse Méd. Paris (1959).

MATZNER R. : Die angeborene Kreuz- und Steissbeinagenesie. Kinderärztl. Prax., 22 (1954), p. 548-553.

MAYER J.B. und CAMARA J.J. : Die Auswirkungen der diabetischen Stoffwechsellage der Mutter auf das werdende Kind (Embryopathia Diabetica). Deutsch. Med. Wschr., 89 (1964), p. 974-983.

MEYER E. : Etat de santé et comportement des enfants de mère diabétique. Thèse Méd. Strasbourg (1967).

MONTINA S., TRABUCCHI L. : Le agenesie sacrococcigee. Chir. Organi. Mov., 47 (1959), p. 299-311.

PARIS J. et CHRISTIAENS L. : Megarectum par sténose congénitale de l'anus associée à une agénésie partielle du sacrum. Pédiatrie (Lyon), 12 (1957), p. 458-460.

PARKKULAINEN K.V. : Sacrococcygeal and urological anomalies in connection with congenital malformations of anus and rectum ; a preliminary report. Ann. Paediatr. Finn., 3 (1957), p. 51-57.

PASSARGE E. : Congenital malformations and maternal diabetes. Lancet, 1 (1965), p. 324-325.

PASSARGE E. and LENZ W. : Syndrome of caudal regression in infants of diabetic mothers : observations of further cases. Pediatrics, 37 (1966), p. 672-675.

PEDERSEN L.M., TYGSTRUP I. and PEDERSEN J. : Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. Correlation with maternal diabetic vascular complications. Lancet, 1 (1964), p. 1124-1126.

PIRKEY E.L. and PURCELL J.H. : Agenesis of lumbosacral vertebrae. A report of two cases in living infants. Radiology, 69 (1957), p. 726-729.

POUZET F. : Les anomalies de développement du sacrum. Lyon Chir., 35 (1938), p. 371-373.

PROCHIANTZ A. : Imperforation anale. Sem. Hôp., 11 (1957), p. 373-397.

REID D.E., cité par MILLER H.C. : Offspring of diabetic and prediabetic mothers. Advances Pediat., 8 (1956), p. 137-163.

ROCHER H.L. et ROUDIL G. : Malformations du sacro-coccyx. Etude anatomo-clinique et essai de classification. Rev. Chir. Paris, 50 (1931), p. 299-340.

ROUX C. et MARTINET M. : Syndrome de régression caudale chez l'animal. Arch. Fr. Pediat., 19 (1962), p. 781-794.

RUNNER M.N. : Inheritance of susceptibility to congenital deformity. Pediatrics, 23 (1959), p. 245-251.

RUSNAK S.L. and DRISCOLL S.G. : Congenital spinal anomalies in infants of diabetic mothers. Pediatrics, 35 (1965), p. 989-995.

RUSSEL H.E. and AITKEN G.T. : Congenital absence of the sacrum and lumbar vertebrae with prosthetic management. A survey of the literature and presentation of five cases. J. Bone Joint Surg., 45 (1963), p. 501-508.

SACREZ R., LEVY M., GEISERT J., ROLLING C. : Dysphagie associée à un "syndrome de régression caudale" (Sous presse).

SCHNEEGANS E., KELLER R., ROHMER A. et RUCH J.V. : Mort néo-natale par malformations multiples graves à la suite de l'action du poison d'abeilles. Sem. Hôp., 37 (1961), p. 2488-2491.

SCHOENENBERG H. : Uber das caudale hypoplasiesyndrom. Monatschr. f. Kinderhlk., 115 (1967), p. 18-24.

SEMB H.T. : Dislocation of the hip induced by insulin in the chick embryo. Acta Orthop. Scand., 34 (1964), p. 24-32.

SEVASTIKOGLOU J.A. : Biochemical studies on the skeleton of insulin induced micromelia in chickens. Acta Paediat., 51 (1962), p.60-64.

SINCLAIR J.G., DUREN N. and RUDE J.C. : Congenital lumbosacral defect. Arch. Surg., 43 (1941), p. 473-478.

SOLOVIJ A. : Ein Beitrag zur Kenntnis des Beckens mit mangelhafter Entwicklung der Wirbelsäule in der Längsrichtung (dyspygisches Becken). Zbl. Gyn., 36 (1912), p. 297-300.

SOYMIE J.C. : De la sirène à l'imperforation anale. Th. Med. Paris (1960).

STEPHENS F.D. : Congenital malformations of the rectum, anus and genito-urinary tracts. 371 pp., Edimburgh, Livingstone Ed., 1963.

STERN L., RAMOS A. and LIGHT I. : Congenital malformations and diabetes. Lancet, I (1965), p. 1393-1394.

STERNBERG H. : Defekte und Entwicklungsstörungen des kaudalen Wirbelsäulenabschnittes. Arch. Orthop., 30 (1931), 20-26.

STERNBERG H. : Uber das sogenannte dyspygische Becken. Z. Geburtsh. Gynäk. 117 (1938), p. 282-295.

STORM-MATHISON A. : Myelodysplasia with absence of sacrum (one case). Acta Psychiat.Scand., 29 (1954), p. 145-149.

TONDURY G. : Missbildung und Vererbung. (Über die genetischen und entwiclungsphysiologischen Grundlagen menschlicher Missbildungen. Arch. Julius Klaus Stift. f. Vererbungsf., 19 (1944), p. 492-509.

TONDURY G. : Entwicklungsgeschichte und Fehlbildungen der Wirbelsäule, 196 pp., Stuttgart, Hippocrates, 1958.

VINCENT C. : Malformations congénitales de l'uterus dans la régression caudale. Th. Med. Paris (1961).

WARKANY J., NELSON R.C. and SCHRAFFENBERGER E. : Congenital malformations induced in rats by maternal nutritionnal deficiency. J. Bone Joint Surg., 25 (1943), p. 261-270.

WEIGERT C. : Zwei Fälle von Missbildungen eines Ureter und einer Samenblase, mit Bemerkungen über einfache Nabelarterien. Virchows Arch. Path. Anat., 104 (1886), p. 10-20.

WERTHEIM C.C. : Vollständiger Mangel des Kreuz- und Steissbeins bei einem Neugeborenen. Mschr. f. Geburtsk. u. Frauenkr., 9 (1857), p. 124-131.

WHITE P. : Pregnancy complicating diabetes. Amer. J. Med., 7 (1949), p. 609-616.

WILLI H. : Einfluss des mütterlichen Diabetes auf das Kind. Bull. Schweitz. Akad. Med. Wiss., 21 (1965), p. 110-116.

WILLIAMS D.I. and NIXON H.H. : Agenesis of the sacrum. Surg. Gynec. Obstetr., 105 (1957), p. 84-88.

WOLFF E. : Les bases de la tératogenèse expérimentale des vertébrés amniotiques, d'après les résultats de méthodes directes. 210 pp., Strasbourg, Libre-Union, 1936.

ZELIGS I.M. : Congenital absence of the sacrum. Arch. Surg., 41 (1940), p. 1220-1228.

ZILVA S.S., GOLDING J., DRUMMOND J.C. and COWARD K.H. : The relation of the fat-soluble factor to rickets and growth in pigs. Biochem. J., 15 (1921), p. 427-437.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I

I - Définition 3
II - Historique 4
III - Considérations embryologiques 5

1) Le somite : formation, différenciation et évolution 5
2) Morphogenèse de la région caudale de l'embryon..... 6
3) Le "syndrome de régression caudale" 7
4) Appréciations critiques 9

CHAPITRE II

A - Observation 11
B - Etude et classification des lésions 16

I. La malformation sacro-coccygienne 16
1) Les agénésies sacro-coccygiennes totales 17
2) Les agénésies sacro-coccygiennes subtotales ... 17
3) Les agénésies sacro-coccygiennes partielles ... 17

II. Anomalies vertébrales associées 18

III. Conséquences neurologiques de l'agénésie sacro-coccygienne 19
1) Anomalies des membres inférieurs 19
2) Anomalies vésico-urétrales 21
3) Anomalies du sphincter anal 22

IV. Malformations associées 23
1) Les malformations de l'appareil urinaire 23
2) Les atteintes génitales 24
3) L'appareil digestif terminal 24
4) Anomalies à distance 25

CHAPITRE III

TERATOGENESE EXPERIMENTALE 27

I - Agents physiques appliqués à l'embryon 27
II - Action de substances chimiques sur l'embryon 28
III - Méthodes indirectes : induction de malformations dans la progéniture par traitement approprié de la femelle fécondée 29
IV - Génétique expérimentale 32

Pages

CHAPITRE IV
ELEMENTS ETIO-PATHOGENIES 34

I - L'artère ombilicale unique 34
II - Intoxication par produits chimiques industriels 35
III - Le facteur familial 36
IV - Le rôle du diabète maternel 38

a) L' "embryopathie diabétique" 38
b) L'agénésie sacro-coccygienne chez les enfants de mères diabétiques 39
c) Le "syndrome d'hypoplasie caudale" 40
d) Mécanisme pathogénique 40

CHAPITRE V
PRONOSTIC 43

CHAPITRE VI
TRAITEMENT 45

CONCLUSIONS 47

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 49

-=-